Chapitre III

La membrane plasmique, Aspect fonctionnel
B/ Adhésivité cellulaire

Dr. A.DEKAR
2016-2017

Support pédagogique

* Fascicule 1: Pages 71 à 74

* Complément du fascicule 1 (pages 20 à 33)

objectifs specifiques

1) Donner la classification des molécules membranaires assurant l'adhérence.

2) Indiquer: la structure, la localisation tissulaire et les implications fonctionnelles de chaque famille de molécules d'adhérence.

3) Citer les composants moléculaires de la matrice extracellulaire.

4) Déterminer l'organisation constitutionnelle de la matrice extracellulaire des épithéliums et des endothéliums.

5) Décrire l'intervention des molécules d'adhérence à travers quelques modèles d'adhésivité:
•la migration trans endothéliale des leucocytes
•l'agrégation plaquettaire
•l'inhibition de contact
.
6) Indiquer quelques pathologies liées aux disfonctionnements d'adhérence.



Introduction

Cellules

Tissu

* Ce regroupement est possible grâce à la présence de molécules d'adhérence sur les membranes cellulaires.

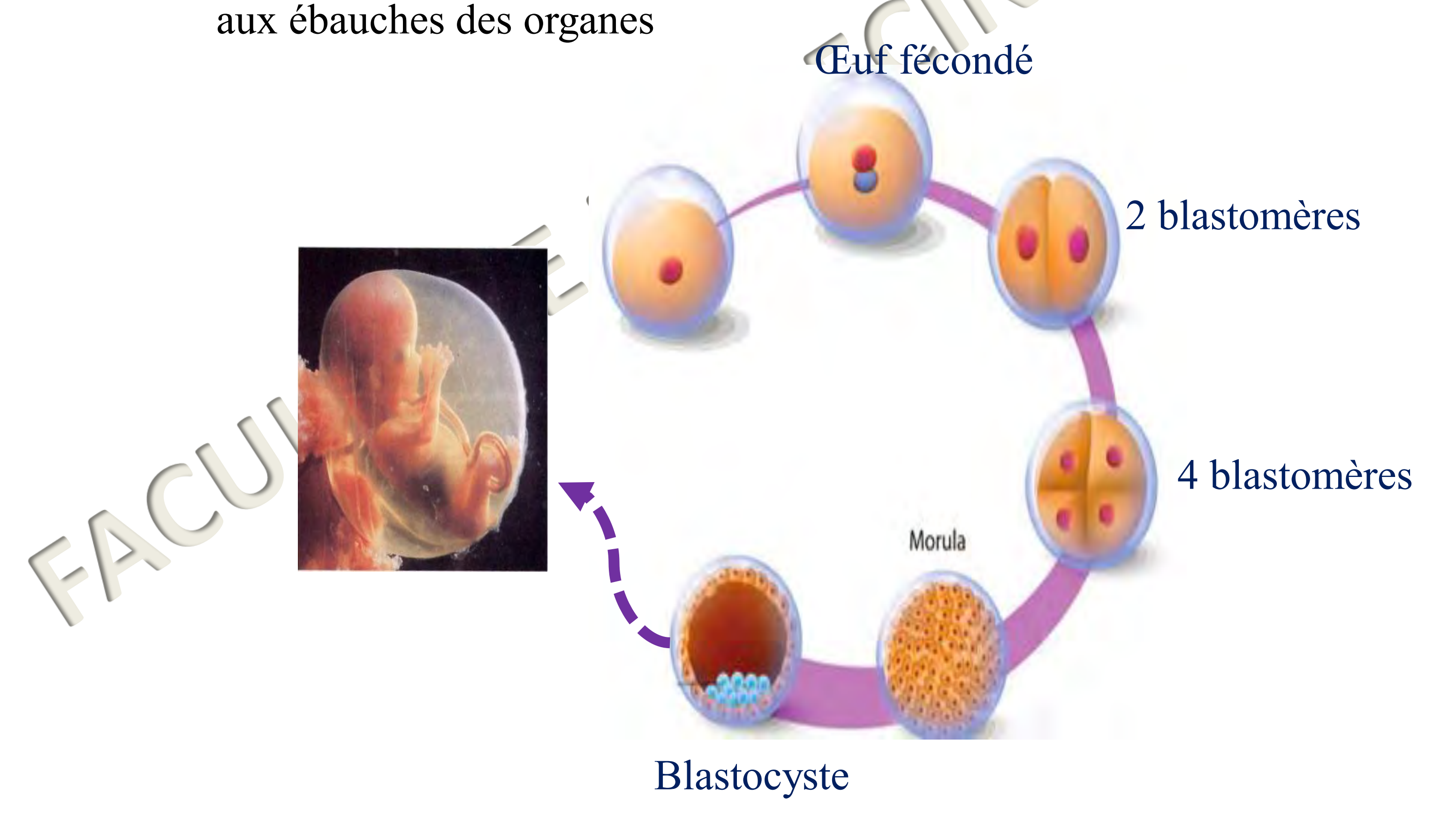
* Ces molécules assurent la reconnaissance et l'adhérence des cellules entre elles

Adhésivité cellulaire

Introduction

Le phénomène d'adhérence est à la base du développement embryonnaire

La notion d'adhérence cellulaire a été découverte au cours des premiers stades du développement embryonnaire puisque les cellules qui prolifèrent réalisent des assemblages temporaires qui finissent par donner naissance aux ébauches des organes



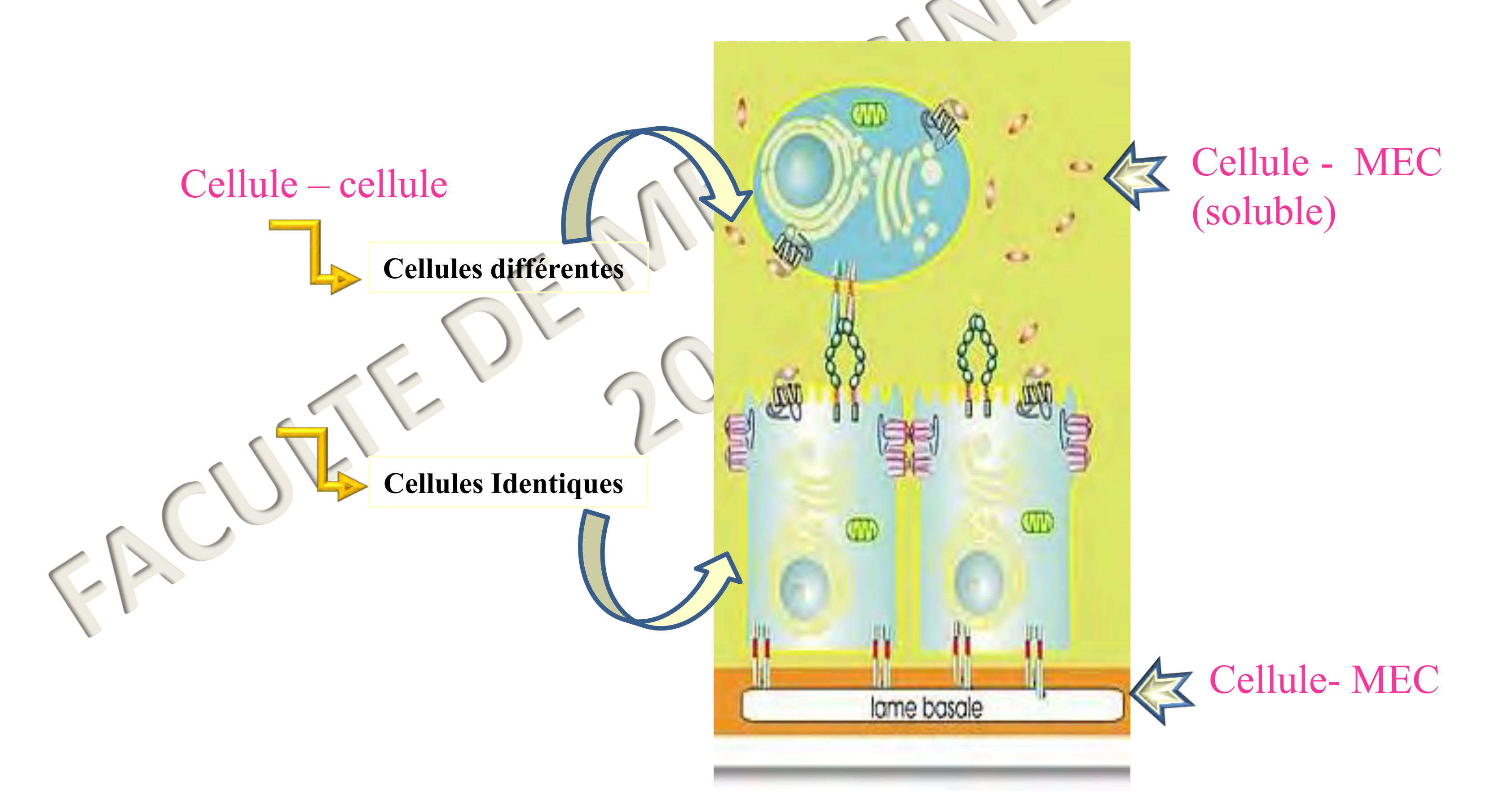
Adhésivité cellulaire

Introduction

Caractéristique de l'adhérence

Il y a 2 niveaux d'adhérence:

- Adhérence intercellulaire
- Adhérence cellule – environnement cellulaire (MEC)



Adhésivité cellulaire

Introduction

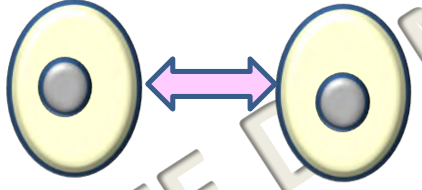
Caractéristique de l'adhérence

interactions simultanées impliquant:

- le type cellulaire
- la classe moléculaire

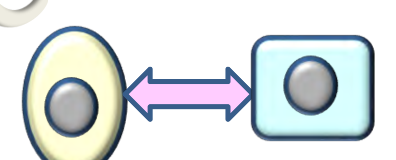
Type cellulaire

Liaisons homotypiques



Cellules identiques

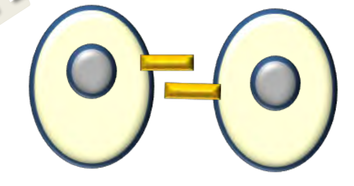
Liaisons hétérotypiques



Cellules différentes

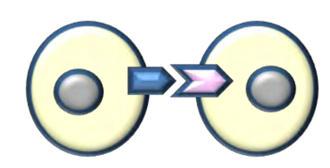
Type moléculaire

Liaisons homophiliques

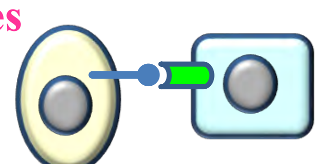


Molécules d'adhérence identiques

Liaisons hétérophiliques



Molécules d'adhérence différentes



Liaisons hétérotypiques hétérophiliques

Adhésivité cellulaire

Introduction

Caractéristique de l'adhérence

Au cours de l'adhésivité, **l'interaction moléculaire** peut être **définitive ou temporaire** et **peut ou pas** utiliser le **Ca**$^{++}$ extracellulaire

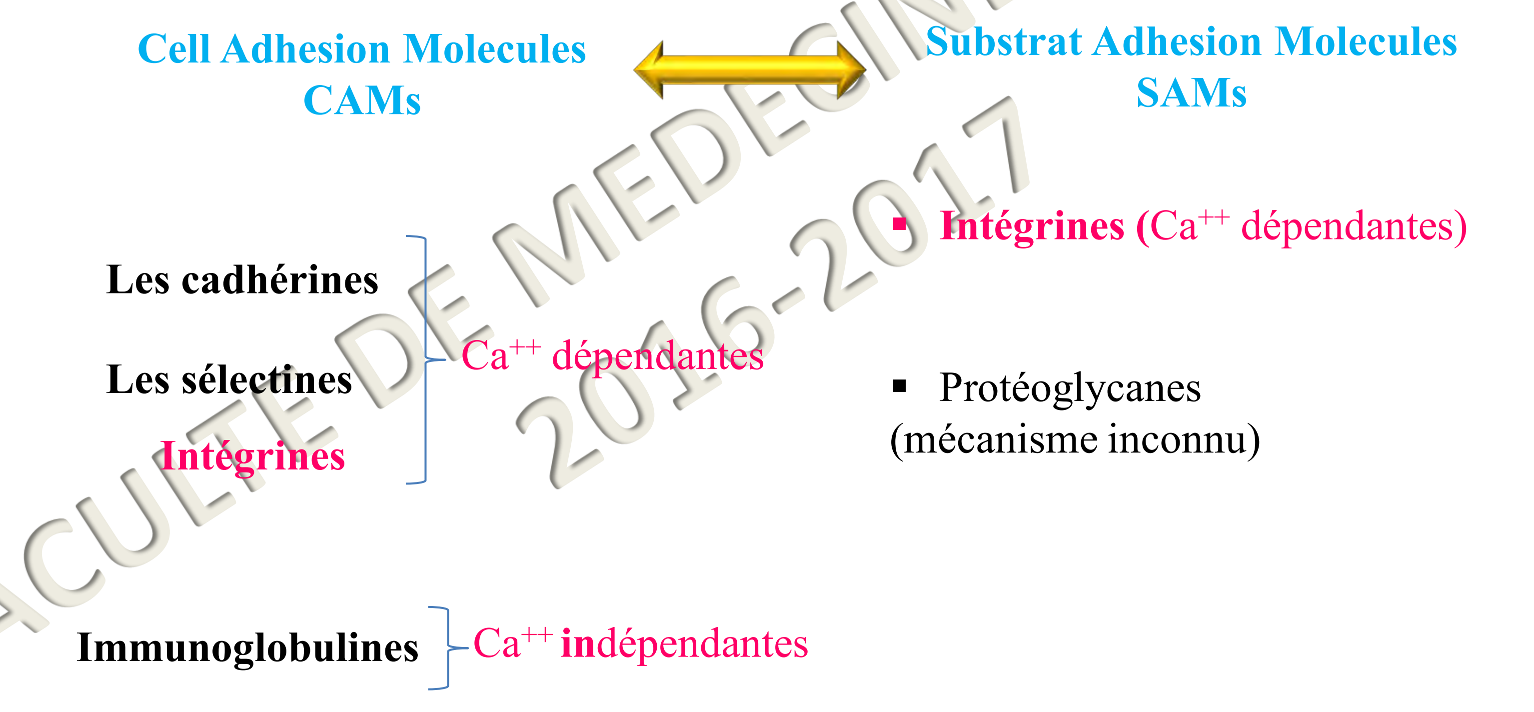


Objectif 1: Donner la classification des molécules membranaires assurant l'adhérence.

Molécules impliquées dans l'adhésivité

* **4 superfamilles** de glycoprotéines membranaires sont impliquées dans les interactions a

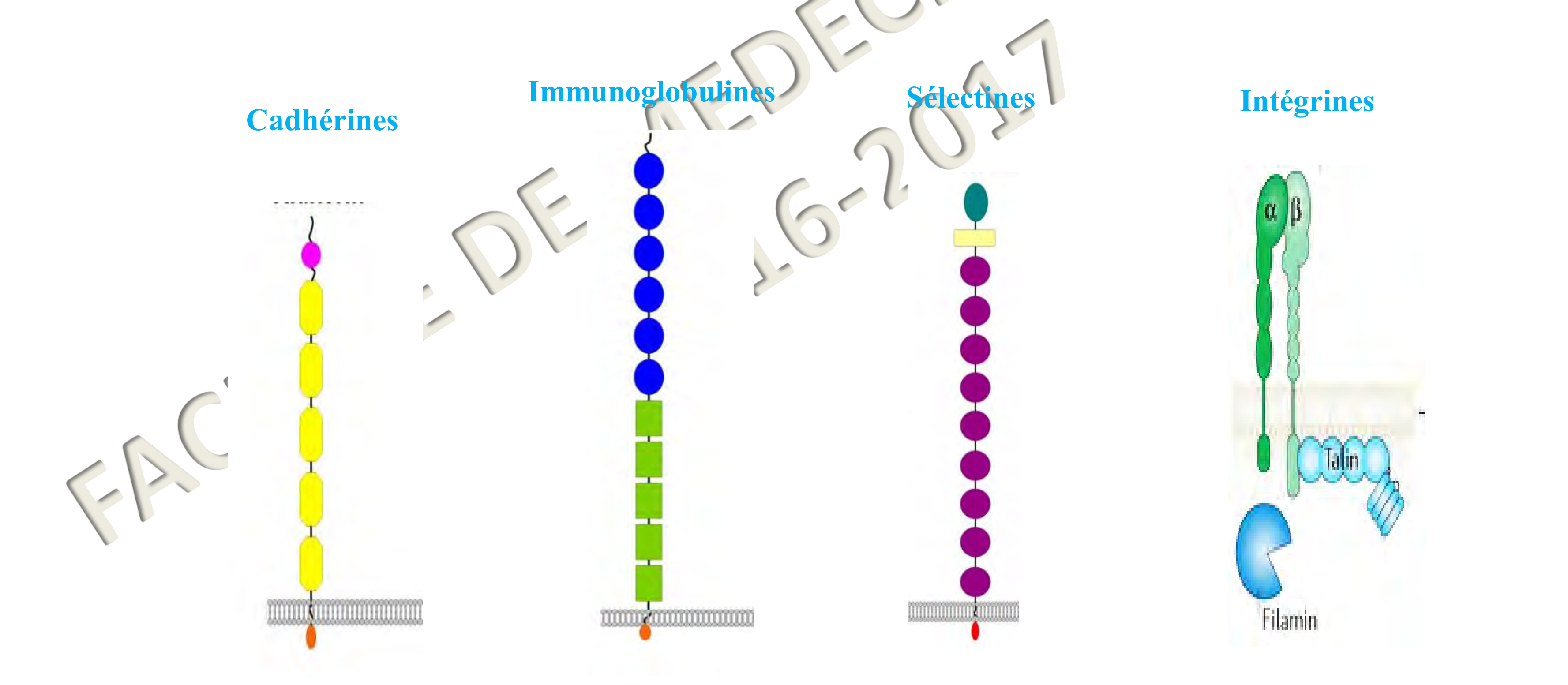
* Elles sont classées selon le niveau d'interaction réalisé :



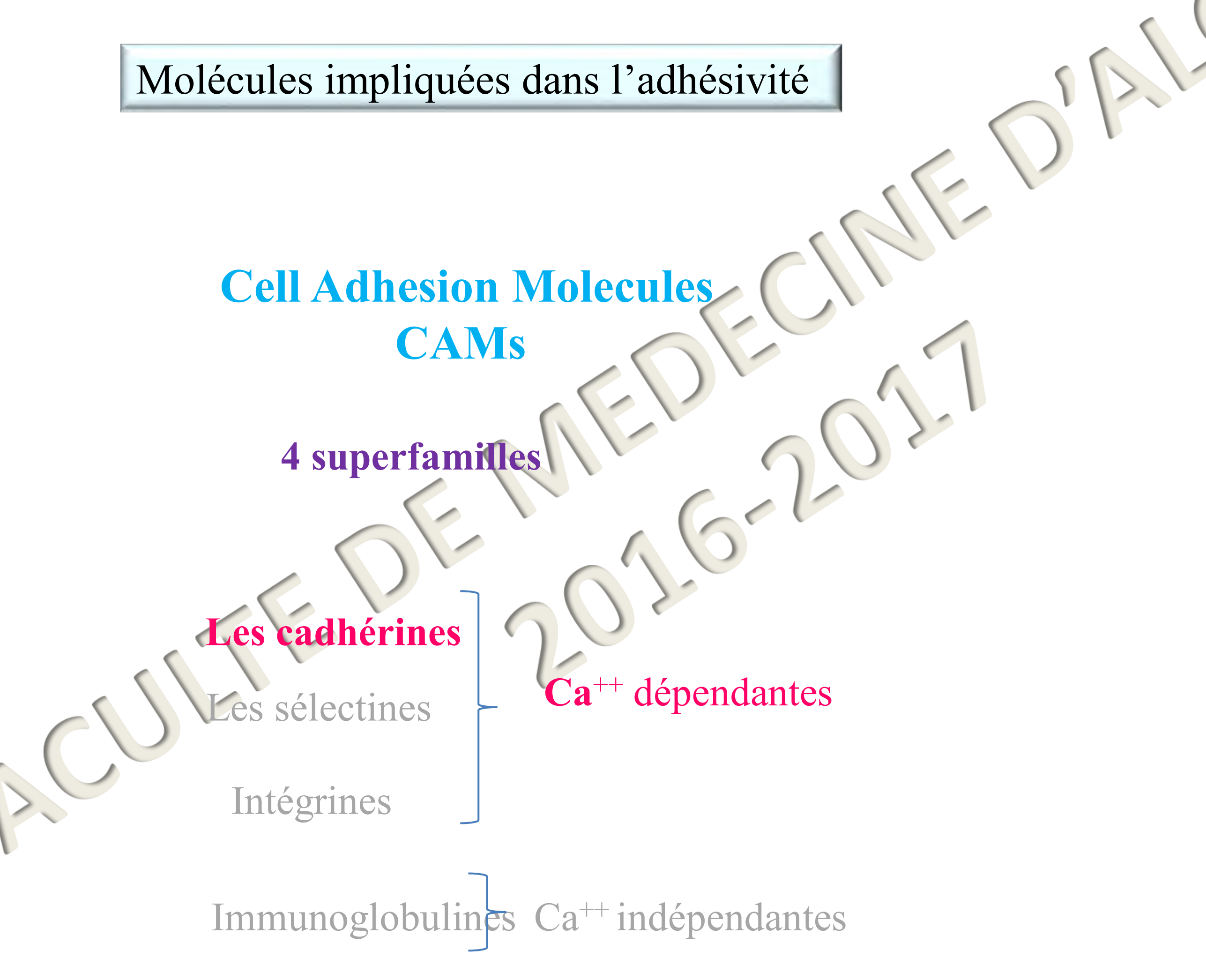
Objectif 1: Donner la classification des molécules membranaires assurant l'adhérence. (Voir Sch 20 P33 du complément)

Molécules impliquées dans l'adhésivité

L'adhésivité met en jeu des **glycoprotéines** majoritairement **transmembranaires** certaines sont spécifiques à l'adhésion cellule-cellule (cadhérines, sélectines, Immunoglobulines, Intégrines) d'autres interviennent aussi dans l'adhésivité cellule –MEC (les Intégrines)



Objectif 1: Donner la classification des molécules membranaires assurant l'adhérence. (Voir Sch 20 P33 du complément)

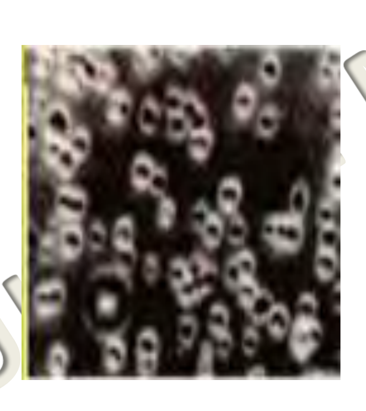


Objectif 2: Indiquer: la structure, la localisation tissulaire et les implications fonctionnelles de chaque famille des molécules d'adhérence.

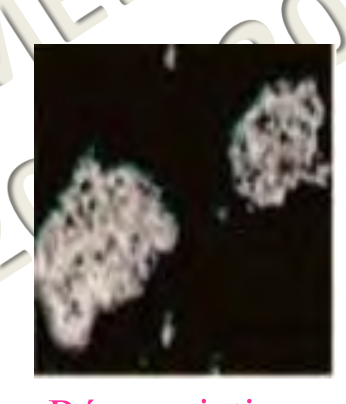
Les cadhérines

Mise en évidence des cadhérines

Rappelons une expérience ancienne (1971) qui a permis de mettre en évidence des cadhérines au cours du développement embryonnaire de la rétine de poulet



Cellules de rétine embryonnaire expérimentalement dissociées



Réassociation spontanée après 30 mn



Réassemblage inhibé après action de certains AC anti protéine membranaire

Objectif 2: Indiquer: la structure, la localisation tissulaire et les implications fonctionnelles de chaque famille des molécules d'adhérence.

Les cadhérines

Mise en évidence des cadhérines

Expérience des cellules embryonnaires de rétine en culture



Interaction fragment Fab de l'AC anti protéines membranaire

Molécules membranaires identifiées CAMs

Objectif 2: Indiquer: la structure, la localisation tissulaire et les implications fonctionnelles de chaque famille des molécules d'adhérence.

Les cadhérines

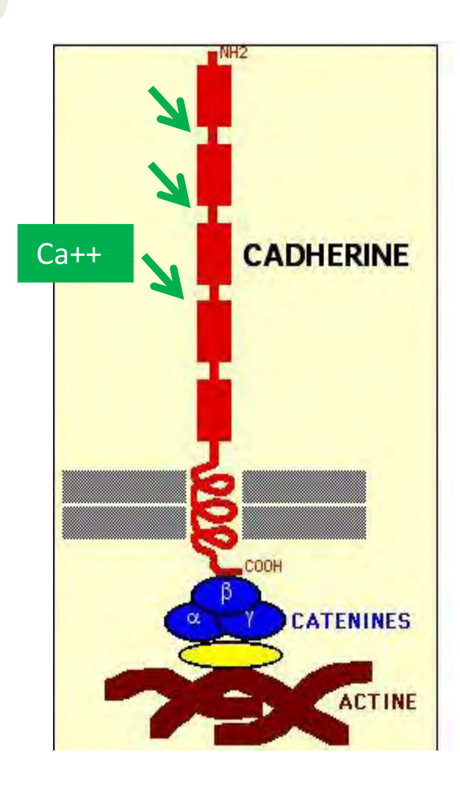
Structure chimique

- Glycoprotéine à 1DTM
- De 720 à 740 aa

- Domaine extracellulaire à 5 domaines Cad (110 aa)
- Variable
- Sensible au Ca^{++}

- Domaine intra cellulaire assez homogène

Interaction avec le cytosquelette: actine / cytokératine
Par l'intermédiaire de protéines d'association



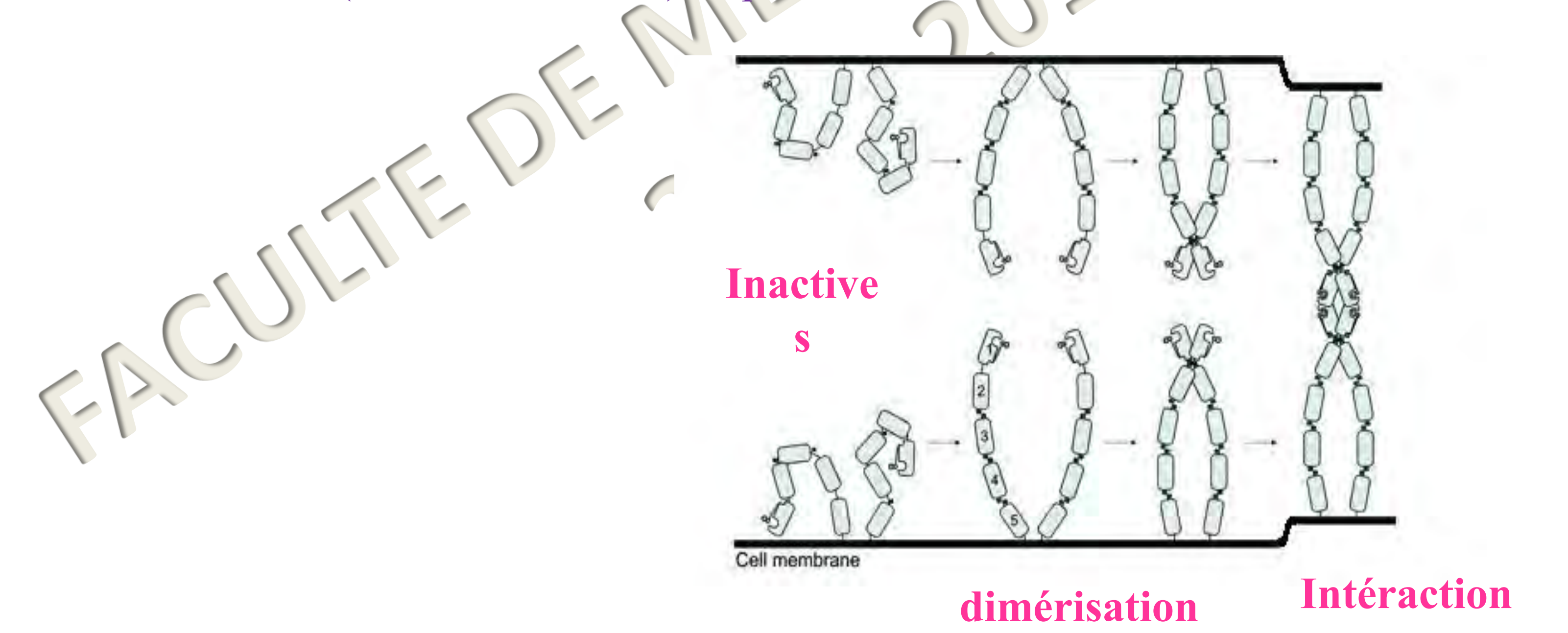
Objectif 2: Indiquer: la structure, la localisation tissulaire et les implications fonctionnelles de chaque famille des molécules d'adhérence.

Les cadhérines

Structure chimique:

* molécules dimèriques
* Activité dépendante de la disponibilité du Ca^{++}

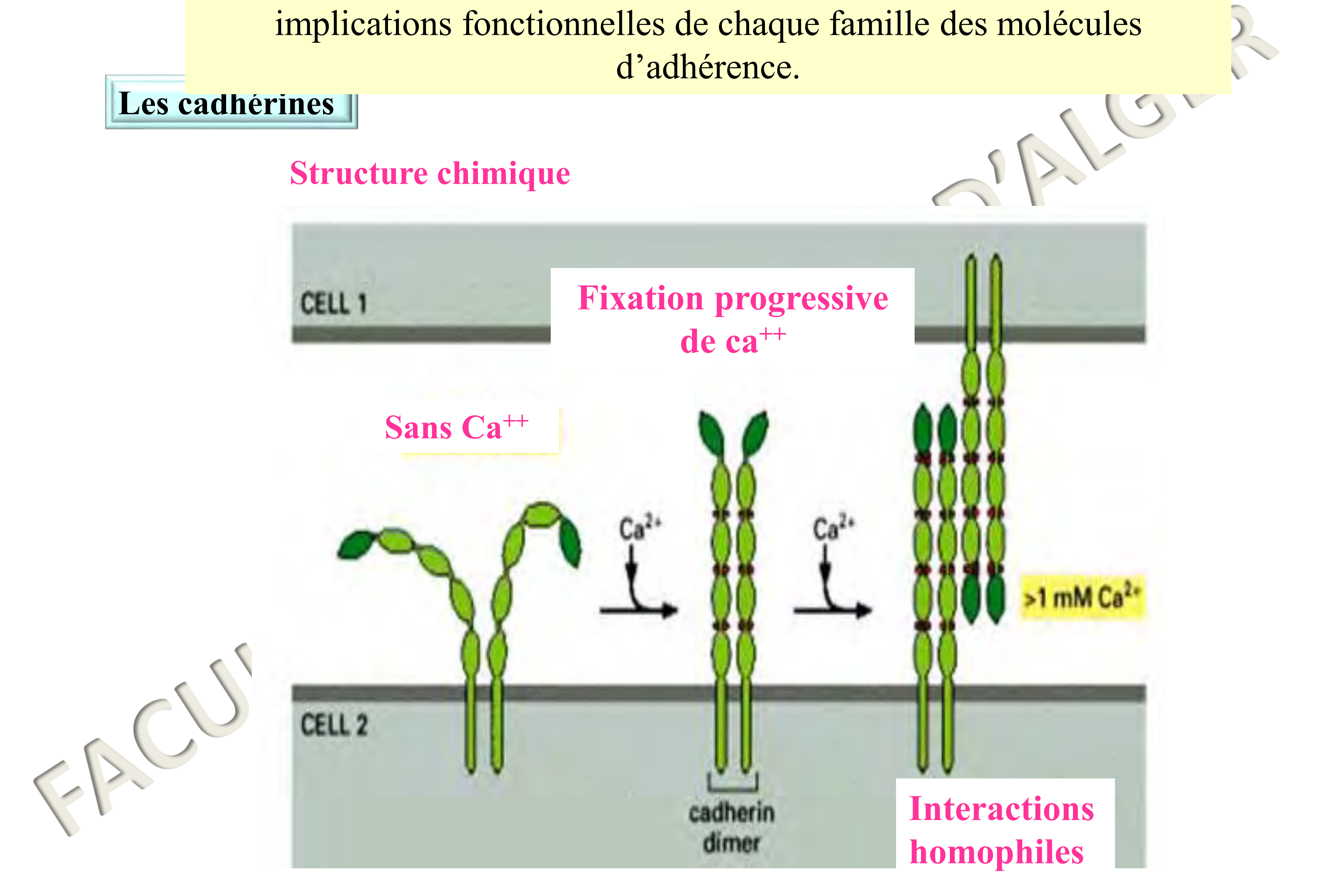
- Etat inactif: les 2 chaînes polypeptidiques courbées
- avec des concentration croissantes de Ca^{++} les deux chaines s'associent (structure redressée) on parle de dimérisation de la molécule



Objectif 2: Indiquer: la structure, la localisation tissulaire et les implications fonctionnelles de chaque famille des molécules d'adhérence.

Les cadhérines

Structure chimique



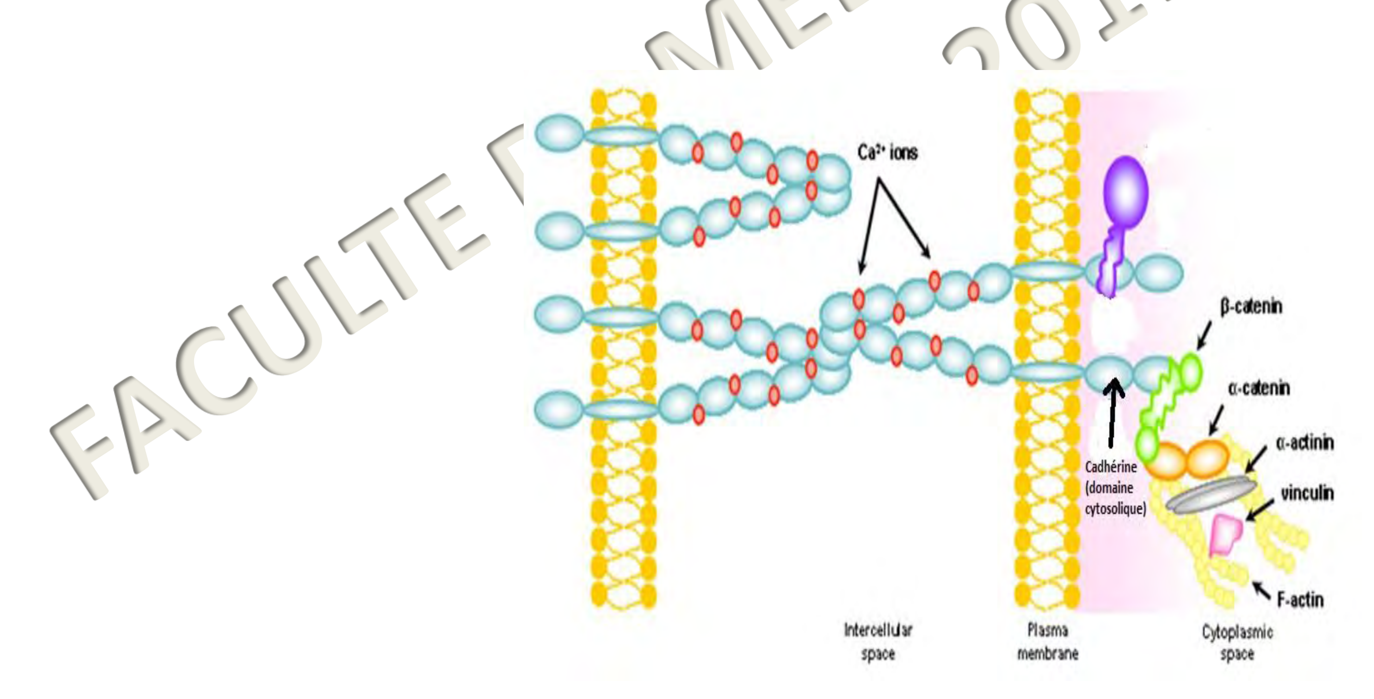
Objectif 2: Indiquer: la structure, la localisation tissulaire et les implications fonctionnelles de chaque famille des molécules d'adhérence.

Les cadhérines

Structure chimique

Le Ca^{++} fixé au domaines Cad extracellulaires permet l'interaction des cadhérines portées par deux cellules contiguës par des liaisons homotypiques homophiles

La région intracellulaire réalise des interactions avec le cytosquelette par l'intermédiaire de protéines d'association



Objectif 2: Indiquer: la structure, la localisation tissulaire et les implications fonctionnelles de chaque famille des molécules d'adhérence.

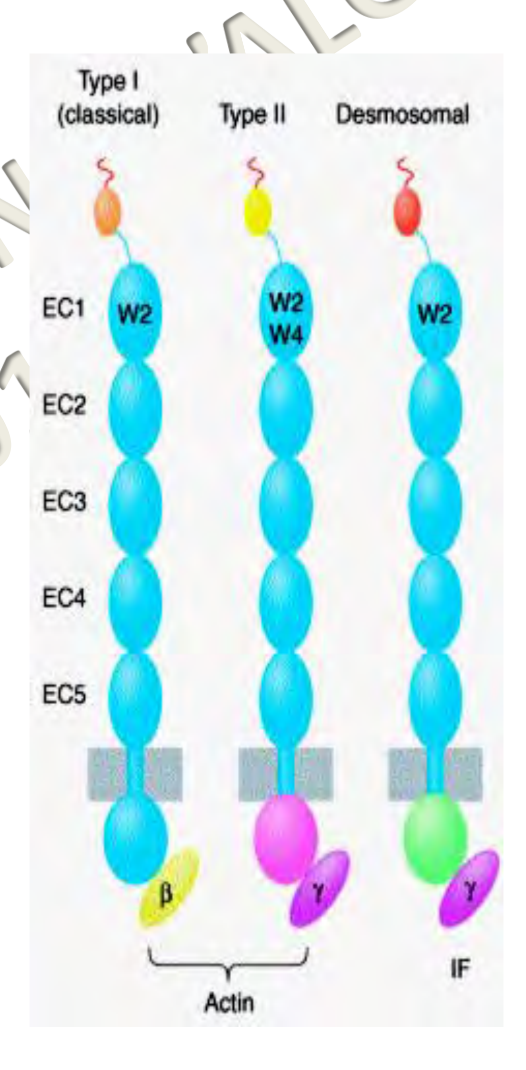
Les cadhérines

Variétés: cas des E. cadhérines

Dans les cellules différenciées: ex Cadhérines des cellules épithéliales: E. Cadhérines , se regroupent au niveaux des dispositifs jonctionnels : ZA, MA

- cadhérines Zonulaires
- cadhérines Désmosomales



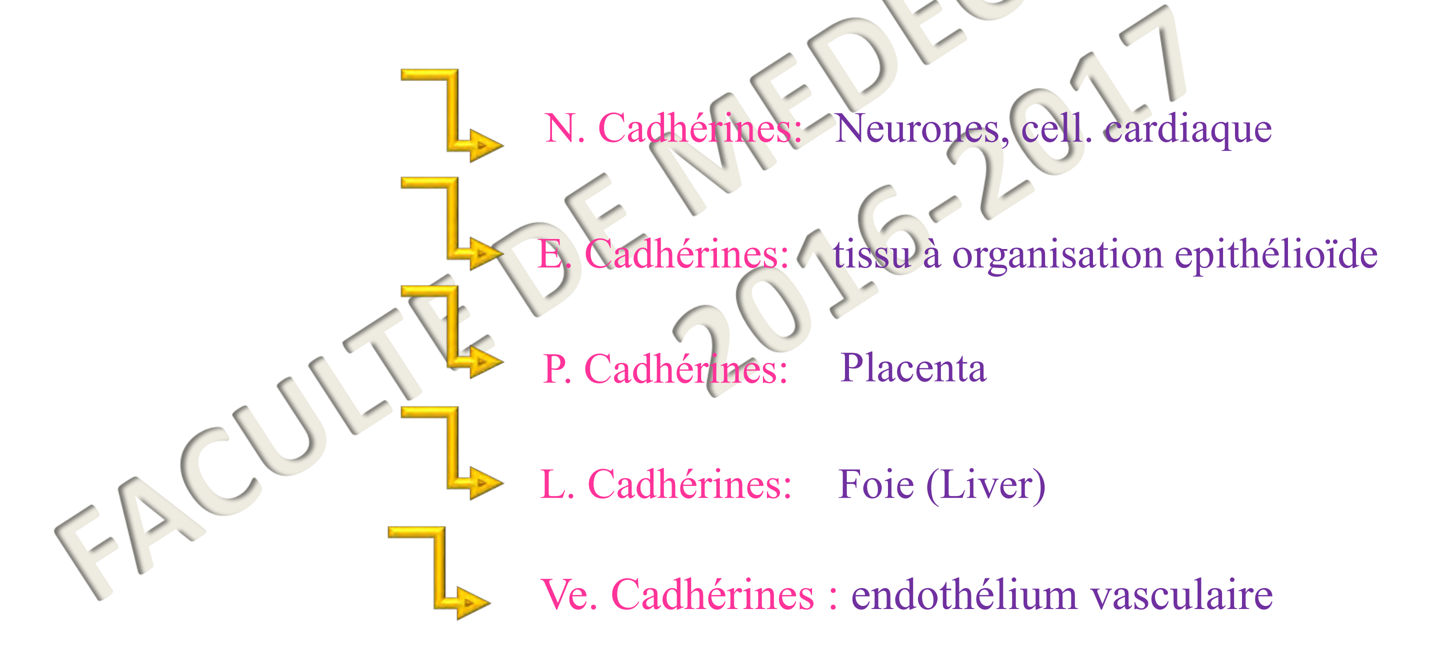


Objectif 2: Indiquer: la structure, la localisation tissulaire et les implications fonctionnelles de chaque famille des molécules d'adhérence.

Les cadhérines

Distribution tissulaire des cadhérines

D'autre regroupement de cadhérines sont observés sur d'autres types cellulaires



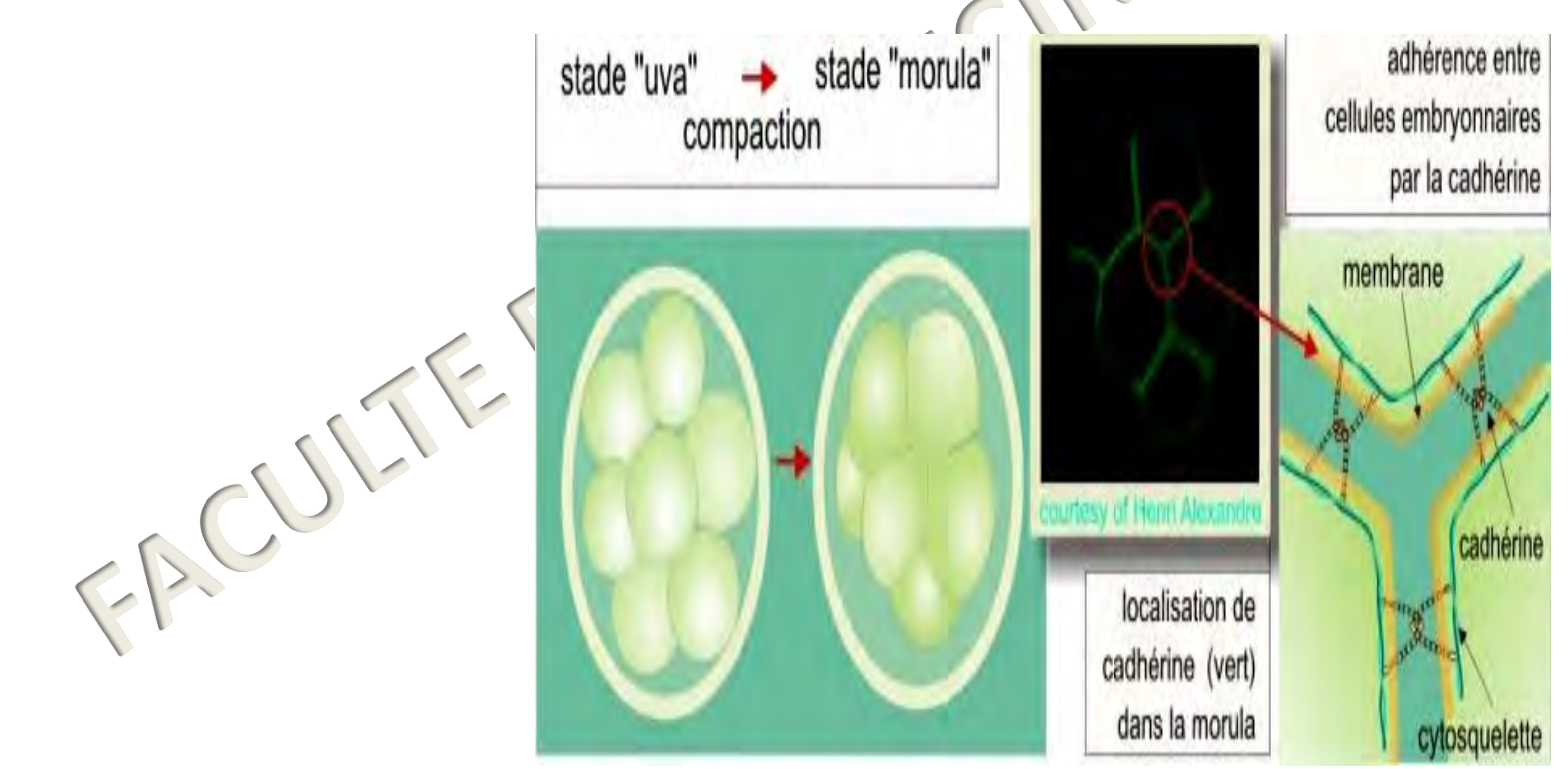
- N. Cadhérines: Neurones, cell. cardiaque
- E. Cadhérines: tissu à organisation epithélioïde
- P. Cadhérines: Placenta
- L. Cadhérines: Foie (Liver)
- Ve. Cadhérines : endothélium vasculaire

Objectif 2: Indiquer: la structure, la localisation tissulaire et les implications fonctionnelles de chaque famille des molécules d'adhérence.

Les cadhérines

Les implications fonctionnelles

*** A l'état embryonnaire:** L'expression précoce des cadhérines, dés le stade blastula intervient dans la compaction de l'embryon



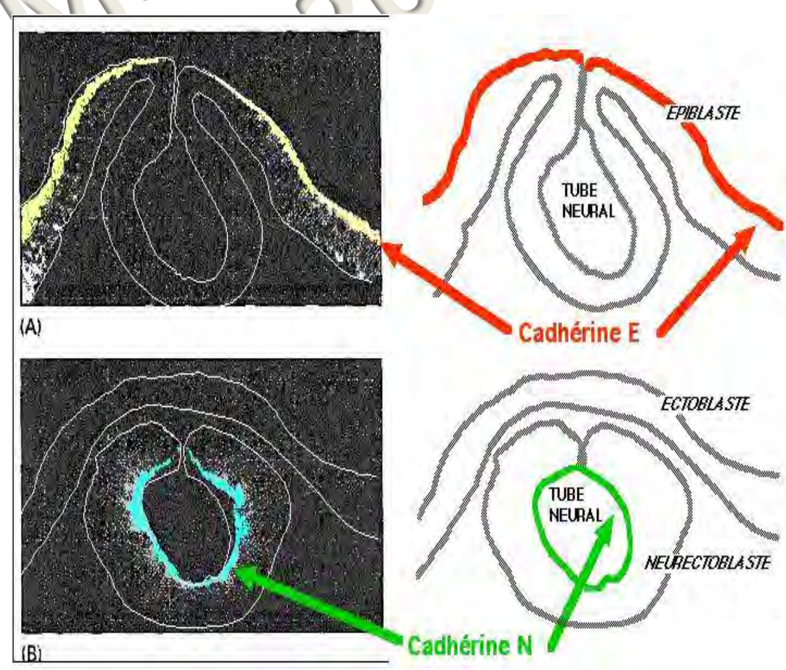
Mise en évidence des cadhérines par immunofluorescence

Objectif 2: Indiquer: la structure, la localisation tissulaire et les implications fonctionnelles de chaque famille des molécules d'adhérence.

Les cadhérines

Les implications fonctionnelles

A l'organogenèse: differentes cadhérines s'expriment graduellement au cours du développement et assurent la formation des ébauches d'organes (organogenèse) Ex: la formation du tube neural (ébauche du cerveau et de la moelle épinière) il ya: expression des *E–cadhérines dans l'epiblaste et des * N-cadhérines dans le neuréctoblaste



Objectif 2: Indiquer: la structure, la localisation tissulaire et les implications fonctionnelles de chaque famille des molécules d'adhérence.

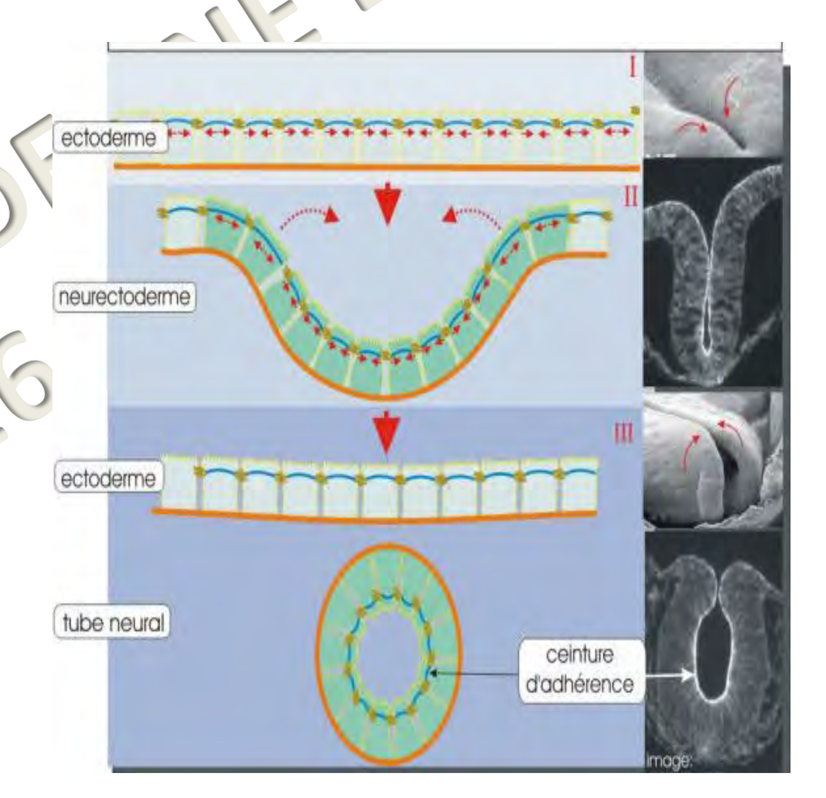
Les cadhérines

Les implications fonctionnelles

L'expression précoce des cadhérines les implique dans le processus d'embryogenèse :

- la reconnaissance sélective des cellules embryonnaires
- établissement de leur polarité cellulaire.

Ces processus sont importants pour la morphogenèse ex: formation du tube neural par mouvement de la ceinture d'actine



Objectif 2: Indiquer: la structure, la localisation tissulaire et les implications fonctionnelles de chaque famille des molécules d'adhérence.

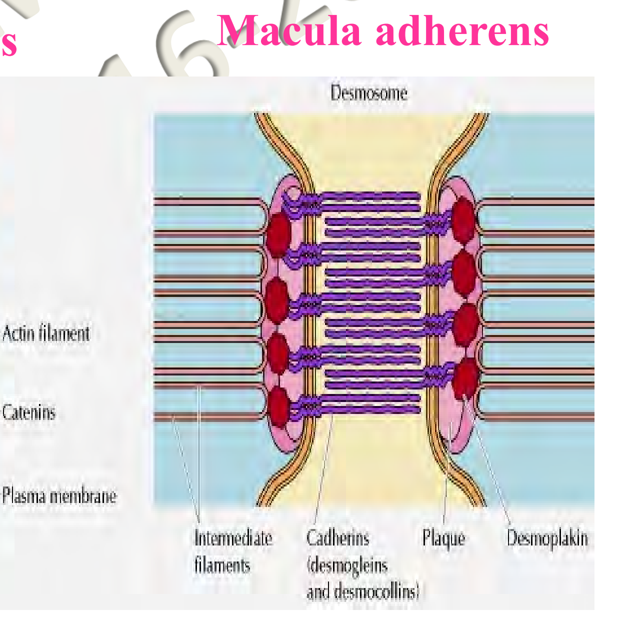
Les cadhérines

Les implications fonctionnelles

A l'état adulte:

*Les cadhérines spécifiques des épitheliums sont concentrées dans des régions membranaires spécialisées : les jonctions desmosomales (ceinturante et maculaire) * Leurs interactions permanentes, homotypique et homophile rapprochent les membranes cellulaires et font adhérer les cellules epithéliales entre elles formant une couche de cellules jointives

Zonula adherens **Macula adherens**

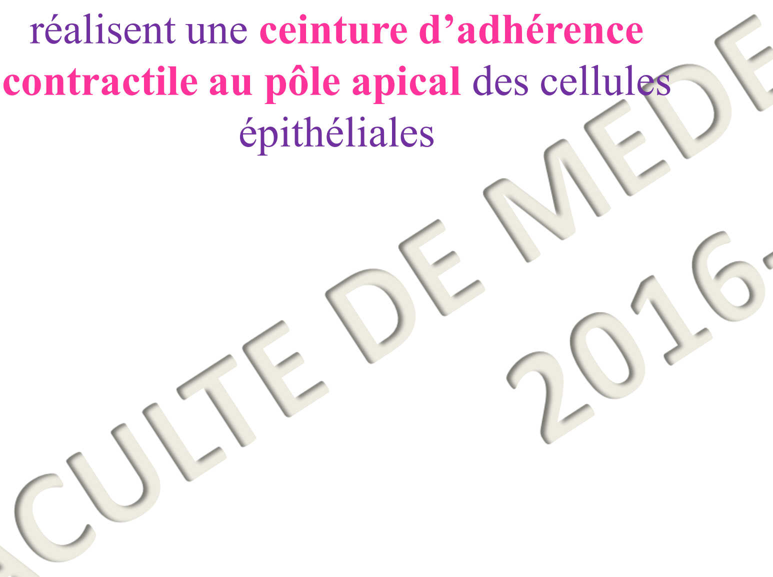


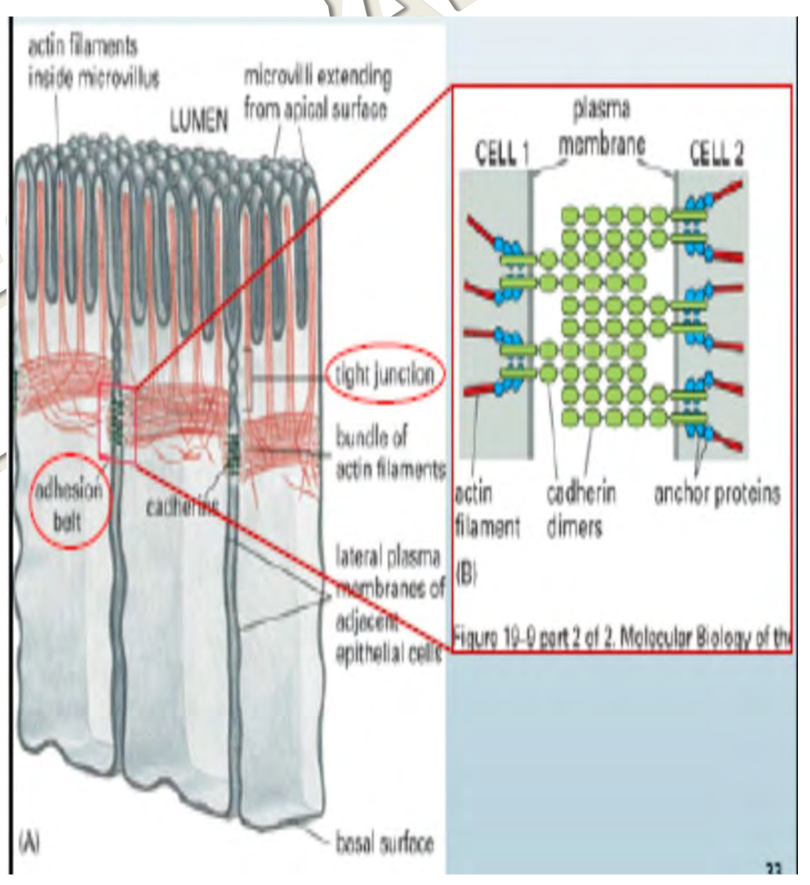
Objectif 2: Indiquer: la structure, la localisation tissulaire et les implications fonctionnelles de chaque famille des molécules d'adhérence.

Les cadhérines

Les implications fonctionnelles

A l'état adulte: Les cadhérines par leur interaction avec les filaments d'actine réalisent une **ceinture d'adhérence contractile au pôle apical** des cellules épithéliales





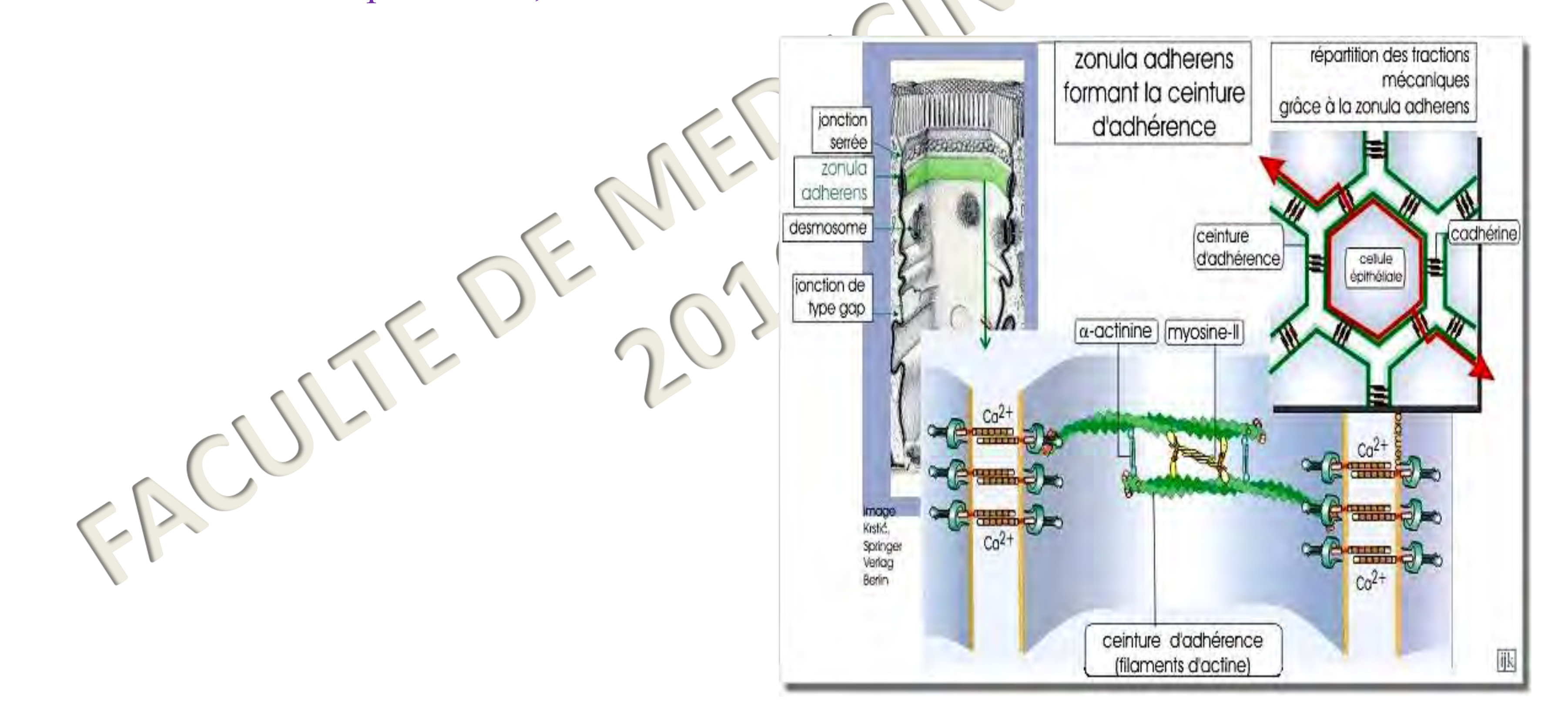
Objectif 2: Indiquer: la structure, la localisation tissulaire et les implications fonctionnelles de chaque famille des molécules d'adhérence.

Les cadhérines

Les implications fonctionnelles

A l'état adulte:

Dans les épithéliums, les cadhérines sont associées à une ceinture contractile

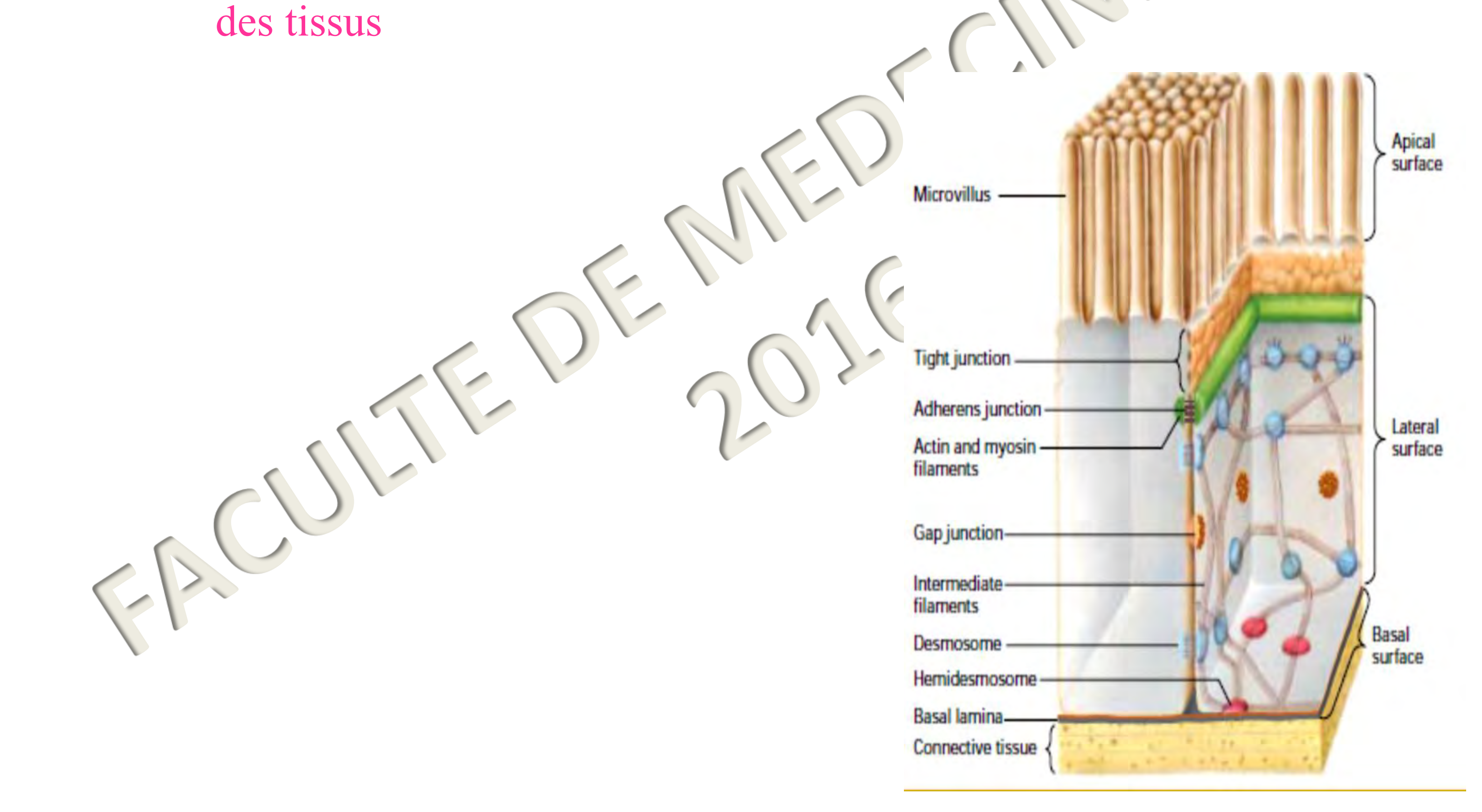


Objectif 2: Indiquer: la structure, la localisation tissulaire et les implications fonctionnelles de chaque famille des molécules d'adhérence.

Les cadhérines

Les implications fonctionnelles

A l'état adulte : Les cadhérines de la MA sont connectées aux filaments de cytokératine: ce sont des site d'attache de ces câbles protéiques assurant la cohésion des tissus

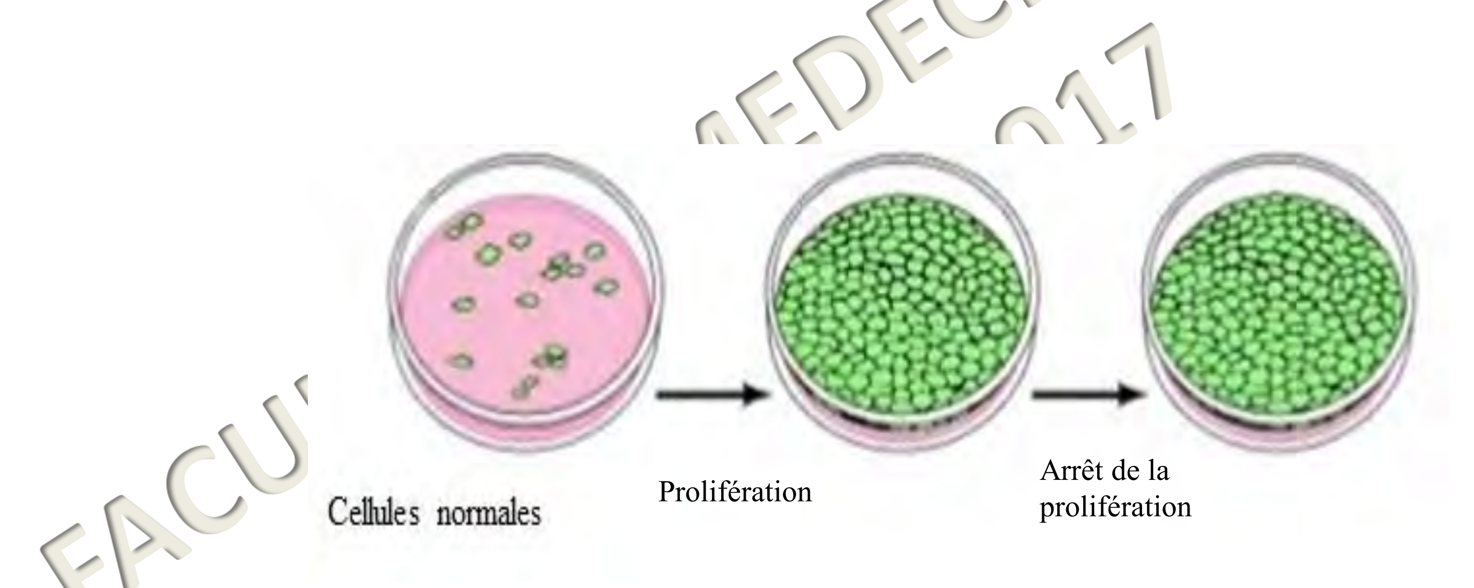


Objectif 2: Indiquer: la structure, la localisation tissulaire et les implications fonctionnelles de chaque famille des molécules d'adhérence (Voir Sch 22 P31 du complément)

Les cadhérines

Les implications fonctionnelles

Observation in vitro: culture de cellules normales: la prolifération s'arrête lorsque les cellules sont en contact: on parle **d'inhibition de contact**



Arrêt des divisions par contact intercellulaire

Objectif 2: Indiquer: la structure, la localisation tissulaire et les implications fonctionnelles de chaque famille des molécules d'adhérence. (Voir Schéma 22 P31 du complément)

Les cadhérines

Les implications fonctionnelles

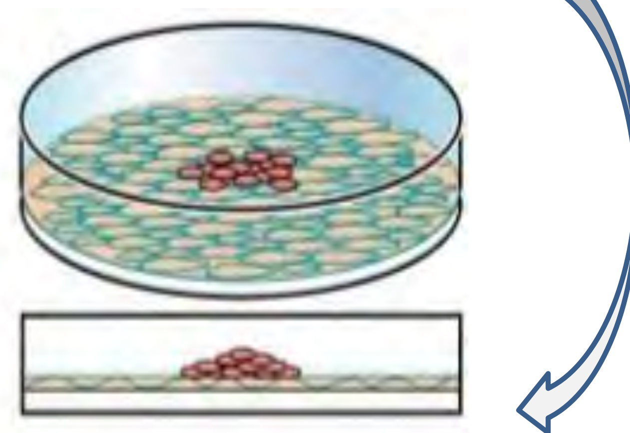
Observation: une culture de cellules normales et une culture de cellules tumorales: **on note que** l'inhibition de contact est absente dans les cellules tumorales

Explication

La confluence induit un Signal d'inhibition de contact

Arrêt de la prolifération des cellules normales

Absence du signal d'inhibition de contact



Prolifération ininterrompue dans les cultures de cellules tumorales

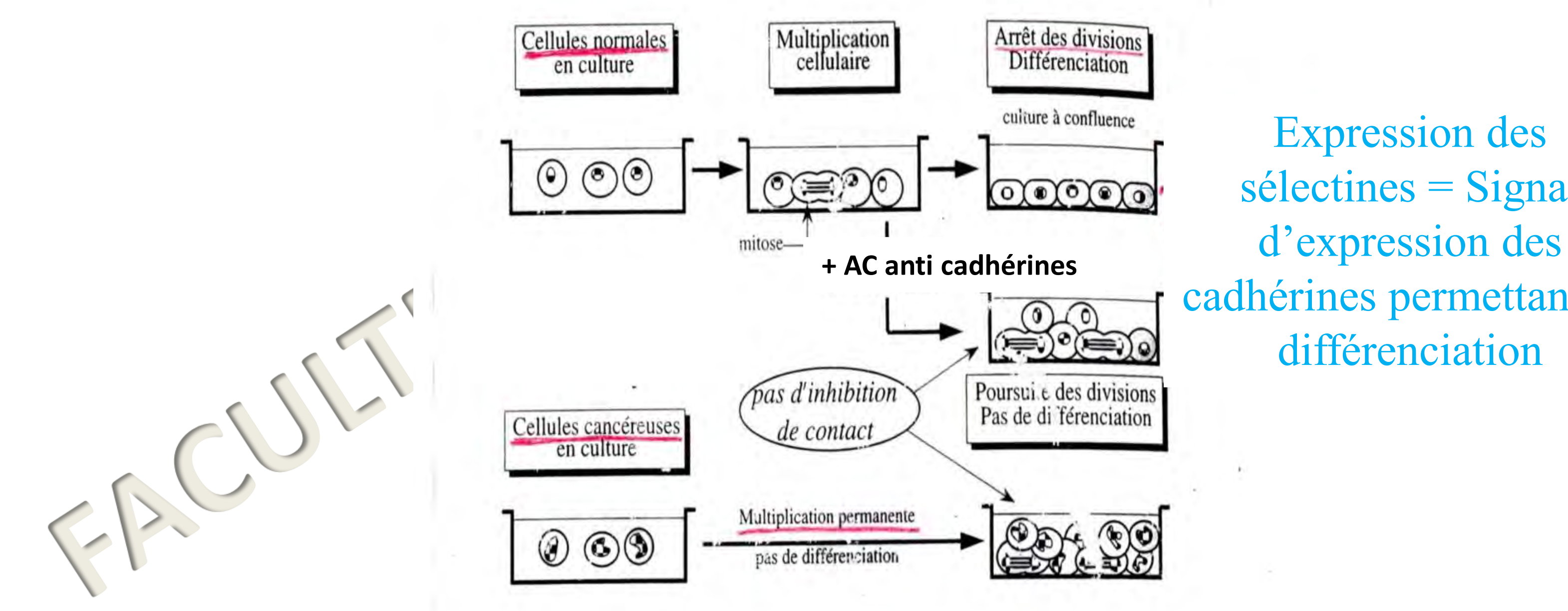
Objectif 2: Indiquer: la structure, la localisation tissulaire et les implications fonctionnelles de chaque famille des molécules d'adhérence.

Les cadhérines

Les implications fonctionnelles

L'utilisation d'AC anti-cadhérines dans des cultures de cellules normales inhibe l'inhibition de contact et conduit à une tumorisation de la culture.

Nous verrons après que l'expression des cadhérines passe par celle des sélectines



Expression des sélectines = Signal d'expression des cadhérines permettant la différenciation

Les cadhérines sont responsables de l'inhibition de contact donc leur expression est un signe de différenciation

Objectif 2: Indiquer: la structure, la localisation tissulaire et les implications fonctionnelles de chaque famille des molécules d'adhérence.



Sélectines

Structure biochimique

- Glycoprotéine transmembranaire d'expression **provoquée**

